

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. Februar 2004 (12.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/013148 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 513/04**,
A61K 31/542, A61P 29/00 // (C07D 513/04, 333:00,
279:00)

88400 Biberach an der Riss (DE). **VAN RYN, Joanne**
[DE/DE]; Am Hang 10, 88447 Warthausen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/007930

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
21. Juli 2003 (21.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
02016686.4 26. Juli 2002 (26.07.2002) EP

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; 55216 Ingelheim/Rhein (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

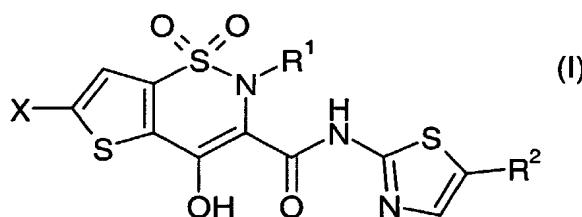
Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **TRUMMLITZ, Guenter** [DE/DE]; Buchenweg 27, 88447 Warthausen (DE). **ENGEL, Wolfhard** [DE/DE]; Mozartstrasse 13, 88400 Biberach an der Riss (DE). **EBERLEIN, Wolfgang** [DE/DE]; Obe e Au 6, 88400 Biberach an der Riss (DE). **ENGELHARDT, Guenther** [DE/DE]; Unterer Buehl 18,

(54) **Titel:** NOVEL 4-HYDROXY-2H-THIENO[2,3-e]-1,2-THIAZINE-3-CARBOXAMIDE-1,1-DIOXIDES, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND MEDICAMENTS CONTAINING THE SAME

(54) **Bezeichnung:** NEUE 4-HYDROXY-2H-THIENO[2,3-e]-1,2-THIAZIN-3-CARBOXAMID-1,1-DIOXIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) **Abstract:** The invention relates to novel 4-hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazine-3-carboxamide-1,1-dioxides of general formula (I) wherein X, R¹ and R² have the designation cited in patent claim 1, and to methods for producing the same. The inventive compounds have an anti-inflammatory effect, alleviate inflammatory pain and are especially suitable for treating rheumatic diseases.

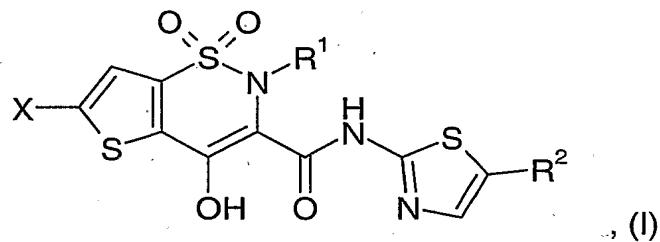
sind neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel (I) in der X, R¹ und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, sowie Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen wirken entzündungshemmend, sie mildern den Entzündungsschmerz und eignen sich besonders zur Behandlung rheumatischer Erkrankungen.

(57) **Zusammenfassung:** Gegenstand der vorliegenden Erfindung

**Neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide,
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel**

5

Die Erfindung betrifft neue 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



10

deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

15

X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

20 R² eine Methyl- oder Ethylgruppe.

Hintergrund der Erfindung

Prostaglandine werden ausgehend von der Arachidonsäure gebildet und spielen eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen. Das hat dazu geführt, dass die Hemmung 25 der Prostaglandin-Produktion, speziell die Produktion des PGH₂, ein gängiges Target der anti-entzündlichen Wirkstofffindung ist.

Nicht-steroidale antiinflammatorische Wirkstoffe (NSAIDs) blockieren die Prostaglandinsynthese durch die Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Herkömmliche NSAIDs bewirken nicht nur eine Verminderung des Schmerzes und der

Schwellung, welche mit inflammatorischen Prozessen einhergeht, sondern beeinflussen ebenso aktiv andere Prostaglandin-regulierte Prozesse, welche nicht mit dem entzündlichen Prozess einhergehen. Daher sind hohe Dosierungen der meisten herkömmlichen NSAIDs mit etlichen Nebenwirkungen verbunden, lebensbedrohliche

5 Geschwüre im Gastrointestinaltrakt eingeschlossen, was deren therapeutisches Potential erheblich mindert.

10 1971 konnte J.R. Vane (*Nat. New Biol.* **1971**, *231*, 232-235) zeigen, dass die Wirkung der NSAIDs auf deren Fähigkeit beruht, die Aktivität der Cyclooxygenase (COX) zu hemmen, was zu einer verringerten Synthese proinflammatorischer Prostaglandine

15 führt.

Das Enzym Cyclooxygenase (COX) katalysiert den ersten Schritt der Synthese von Prostanoiden und existiert in Form von zwei verschiedenen Isoenzymen: der konstitutiv exprimierten Isoform COX-1 und der im Verlauf einer Entzündung induzierten Isoform COX-2 (J.Y. Fu et al., *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16737-16740). COX-1 wird in nahezu allen Geweben gebildet und vermittelt physiologische Antworten (z.B. Zellschutz des Magens, Thrombozytenaggregation). COX-2 wird von Zellen gebildet, welche in inflammatorische Prozesse involviert sind (z.B. Makrophagen, Monocyten, Synoviocyten), und ist primär für die Synthese der Prostanoide verantwortlich, welche in pathologischen Prozessen, wie akute oder chronische entzündliche Zustände, 20 involviert sind.

Während eine Hemmung der COX-1 Aktivität durch NSAIDs zu mehreren Nebenwirkungen, wie z.B. gastrointestinalen Geschwüren und Blutungen oder Thrombozyten Dysfunktionen, führt, bedingt die Hemmung der durch COX-2 gebildeten Prostanoide die antiinflammatorische, analgetische und antipyretische Wirkung der NSAIDs. Die 25 daraus folgende Hypothese, dass eine selektive COX-2 Hemmung ähnliche therapeutische Wirkungen haben könnte wie die der NSAIDs, aber ohne die genannten Nebenwirkungen, war die Grundlage für die Entwicklung selektiver COX-2 Hemmer als neue Klasse antiinflammatorischer und analgetischer Stoffe mit verbesserter gastrointestinaler Tolerabilität.

30 Die neuen Substanzen gehören strukturell in die Klasse der Enolcarboxamide (Oxicame). Eine zu dieser Klasse gehörende und kürzlich auf den Markt gekommene Substanz ist das Lornoxicam, das jedoch nicht COX-2 selektiv wirkt.

- 3 -

Das Hemmpotential von Lornoxicam wurde in zwei überwiegend identischen Assays getestet, bei denen unterschiedliche Humanzelltypen verwendet wurden, die spezifisch für COX-1 und COX-2 sind. Dabei hemmte Lornoxicam dosisabhängig die Bildung von TXB₂ in HEL Zellen und die PGF_{1α}-Bildung in LPS-stimulierten Mono Mac 6 Zellen.

5 Beide COX-Isoenzyme wurden meistens gleichermaßen gehemmt, mit IC₅₀-Werten von 0.003 µM für COX-1 und von 0.008 µM für COX-2 (J. Berg et al., *Inflamm. Res.* **1999**, *48*, 369-379).

Die meisten heute auf dem Markt befindlichen selektiven COX-2 Hemmer gehören der 10 Klasse der Diarylheterocyclen (Coxibe) an (Review: A.S. Kalgutkar, Z. Zhao, *Current Drug Targets* **2001**, *2*, 79-106). Der Mechanismus der COX-2 Selektivität dieser Substanzklasse beruht auf der irreversiblen Hemmung der COX-2 Aktivität, während 15 die COX-1 Aktivität reversibel gehemmt wird. Dies führt dazu, dass die Hemmkonzentrationen für COX-2 wesentlich niedriger sind als für COX-1. Weiterhin bedeutet dies, dass Substanzen dieser Klasse auch im Falle kürzerer Plasmahalbwertszeiten die COX-2 Aktivität über längere Zeit hemmen. So hat Valdecoxib, erstmals beschrieben im US Patent 5,633,272, eine Plasmahalbwertszeit von etwa 8 Stunden, wirkt aber über 24 Stunden, da die COX-2 Aktivität irreversibel gehemmt wird (Product Information Valdecoxib).

20 Eine mögliche Ursache des Ansteigens des Myokardinfarkt-Risikos unter der Behandlung mit Coxiben, z.B. mit Rofecoxib (VIGOR Study, C. Bombardier et al. *N. Eng. J. Med.* **2000**, *343*, 1520-1528), ist in der hohen und irreversiblen Hemmung der COX-2 Aktivität zu suchen, bei gleichzeitig keinerlei Effekt auf die COX-1 Aktivität im 25 therapeutischen Dosisbereich. Dies führt zu einem Ungleichgewicht von PGI₂ und TXA₂.

Es ist nun Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue COX-2 selektive antiinflammatorisch, analgetisch und antiphlogistisch wirkende Substanzen bereitzustellen, die 30 durch einen schnellen Wirkungseintritt und eine kurze Halbwertszeit gekennzeichnet sind und somit bevorzugt in der akuten Schmerztherapie, aber auch in der chronischen Schmerztherapie, Anwendung finden können. Die Substanzen sollen ferner ein

niedriges Verteilungsvolumen im Körper besitzen und die COX-2 Rezeptoren reversibel blockieren.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

5 Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I die vorstehend beschriebene Aufgabe lösen und eine herausragende antiphlogistische Wirkung besitzen, den Entzündungsschmerz hemmen und zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen besonders geeignet sind.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung aller perakuten, akuten, subakuten, chronischen und rezidivierenden Entzündungen, besonders zur symptomatischen Behandlung akuter Schübe von intermittierender oder chronischer aktiver Arthrose sowie zur symptomatischen Langzeitbehandlung der rheumatoïden Arthritis (chronische Polyarthritis) und zur symptomatischen Behandlung der Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew).

15 Weiterhin wurde gefunden, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien geeignet sind, welche Prostaglandine produzieren oder Cyclooxygenase ausschütten, wobei benigne und kanzerogene Tumore, Wachstumsstörungen und Polypen eingeschlossen sind.

20 Eine Neoplasie, die (vermehrt) Prostaglandine produziert, umfaßt beispielsweise maligne Gehirntumore, Knochenkrebs, Epithelzellen-Neoplasie wie Basalzellenkarzinom, Adenokarzinom, Krebsformen des Gastrointestinaltraktes wie Lippenkrebs, Mundkrebs, Speiseröhrenkrebs, Dünndarmkrebs und Magenkrebs, Dickdarmkrebs, Leberkrebs, Blasenkrebs, Bauchspeicheldrüsenkrebs, Eierstockkrebs, Gebärmutterkrebs, Lungenkrebs, Brustkrebs und Hautkrebs, Prostatakrebs, Nierenzellkarzinom und 25 andere bekannte Krebsarten, die die Epithelzellen im Körper betreffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenso geeignet zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen, wie beispielsweise dem Zahnschmerz nach Zahneraktionen, posttraumatischem und postoperativem Schmerz, Kopfschmerz, akutem Ischias-schmerz, akuten Rückenschmerzen, Tendinitis, Zervikobrachialsyndrom und Tennis-ellenbogen sowie zur Behandlung von andauernden Schmerzzuständen, wie beispielsweise Rückenschmerzen oder Schmerzen infolge von Tumorerkrankungen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich zur pharmazeutischen Anwendung in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt bei Erwachsenen 1 bis 300 mg, vorzugsweise 5 bis 50 mg, bei ein- bis dreimal täglicher Gabe.

5 Zur Therapie können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Monotherapie oder in Kombination mit vasomodulatorisch wirksamen Substanzen, H₁-Antagonisten, Leukotrienantagonisten, iNO-Synthasehemmern, Antithrombotika oder Substanzen, welche die Angiogenese beeinflussen, gleichzeitig oder zeitlich abgestuft verabreicht werden.

10 Als vasomodulatorisch wirksame Substanzen können dabei erfindungsgemäß Renin-Angiotensin-System-Antagonisten, Nitrovasodilatoren, direkte Vasodilatoren, Calciumkanal-Blocker, Phosphodiesterase-Hemmer, Sympathomimetika, Sympatholytika oder iNOS-Hemmer verwendet werden.

15 Als Phosphodiesterase-Hemmer kommen erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen in Betracht, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Amrinone [5-Amino-(3,4'-bipyridin)-6(1H)-on], Milrinone [1,6-Dihydro-2-methyl-6-oxo-(3,4'-bipyridin)-5-carbonitril-Lactat] und Vesnarinone [3,4-Dihydro-6-(4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-1-piperazinyl)-2(1H)-chinolinon].

20 Als H₁-Antagonisten kommen erfindungsgemäß diejenigen Verbindungen in Betracht, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Epinastin, Cetirizin, Azelastin, Fexofenadin, Levocabastin, Loratadin, Mizolastin, Ketotifen, Emedastin, Dimetinden, Clemastin, Bampipin, Cexchlorpheniramin, Pheniramin, Doxylamin, Chlorphenoxamin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Promethazin, Ebastin, Desloratidin und Meclozin, wobei eine Kombination mit Epinastin erfindungsgemäß von besonderer Bedeutung ist.

25 Als Leukotrien-Antagonisten kommen erfindungsgemäß insbesondere diejenigen Verbindungen in Betracht, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Leukotrien-B4-Antagonisten, einschließlich peptidischen Leukotrien-B4-Modulatoren, sowie Leukotrien-A4-Hydrolase Inhibitoren. Beispiele von Leukotrien-B4-Antagonisten sind Ebselen, PZ 51, DR 3305, HARMOKISANE, Biomed-101, S-2474, Ono 3403, DW-

1141, SA-6541, S-9499, 2-Aminopyrimidin Derivate, wie offenbart in der internationalen Patentanmeldung WO 97/24328, LY 292728, Moxilubant, CGS-25019C, Ono 4057 (LB-457), CP-195543 (Pfizer), LTB-019, Balazipone (OR-1364), RG-14893, ZK 158252, Ticlobant (SB-209 247), VML 295 (LY 293 111).

5

Als iNO-Synthasehemmer kommen erfindungsgemäß insbesondere diejenigen Verbindungen in Betracht, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus:

1. Derivate der Verbindungen L-N⁶-(1-Iminoethyl)-lysin und L-N⁵-(1-iminoethyl)-ornithin, wie beispielsweise 2-Amino-6-(1-imino-2-flourethylamino)-4,4-dioxo-4-thiohexansäure.

2. Nicht-Aminosäure Inhibitoren, wobei Isothioharnstoffe bevorzugt sind, ebenso wie Inhibitoren anderer Verbindungsklassen wie Amidine, Guanidine, Phenylpyrimidine, Indazole, Phenylimidazole oder Phencyclidine.

Erfindungsgemäß bevorzugt kommen beispielsweise S-Ethyl-thioharnstoff, 2-Amino-5,6-dihydro-6-methyl-4H-1,3-thiazin, AC-C102222 oder GW 273629 in Betracht.

Als Antithrombotika kommen erfindungsgemäß insbesondere diejenigen Verbindungen in Betracht, welche ausgewählt sind aus der Gruppe von Inhibitoren der Blutplättchenaggregation, wie beispielsweise Aspirin, Inhibitoren der Thromboxansynthese, Thromboxanrezeptorantagonisten, Thienopyridine oder Glucoproteinrezeptorantagonisten.

Thromboxanrezeptorantagonisten gehören verschiedenen chemischen Strukturklassen an, wobei sich Derivate des 7-Oxabicycloheptan-oxazols, wie beispielsweise SQ 33,961 oder BMS-180291 besonders bewähren.

In der Klasse der Inhibitoren der Thromboxansynthese sind insbesondere die dualen Thromboxansynthese-Inhibitoren/Thromboxanrezeptorantagonisten wie Isbogrel, Ridogrel und Terbogrel, aber auch verschiedene Sulfonamidverbindungen wie CGS 22652 erfindungsgemäß von besonderem Interesse.

Unter den Thienopyridinen sind vor allem Ticlopidin, Clopidogrel oder PCR-4009 erfindungsgemäß von besonderem Interesse.

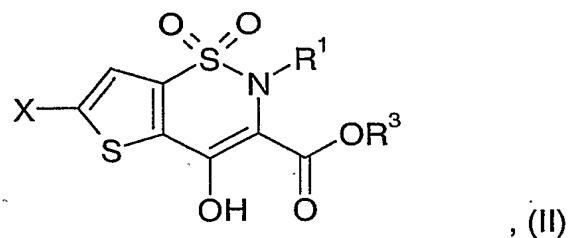
Als Glucoproteinrezeptorantagonisten können sowohl peptidische als auch 5 peptidomimetische Antagonisten, wie beispielsweise Benzamidinderivate, eingesetzt werden.

Als die Angiogenese beeinflussende Substanzen kommen erfindungsgemäß insbesondere die Verbindungen in Betracht, welche ausgewählt sind aus der Gruppe, 10 bestehend aus: Proteinen und Inhibitoren mit hohem Molekulargewicht, wie beispielsweise die vaskulären Permeabilitätsfaktoren (VPF), die vaskulären endothelialen Wachstumsfaktoren (VEGF), die Fibroblasten Wachstumsfaktoren (bFGF, aFGF) oder Endostatin sowie Inhibitoren verschiedener Substanzklassen mit niedrigem Molekulargewicht, wie beispielsweise Inhibitoren der Urokinase- 15 Plasminogen-Aktivatoren und Matrix-Metallproteinasen, wie beispielsweise Batimastat oder Marimastat. Weiterhin können erfindungsgemäß Fumagillin und Derivate davon, wie beispielsweise FR-118487, verwendet werden.

Die vorstehend erwähnten Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich nach 20 folgenden Verfahren erhalten:

(a) Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung von 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel

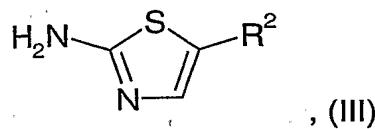
25



in der

- 8 -

X und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind und R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeutet, mit einem in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel



in der

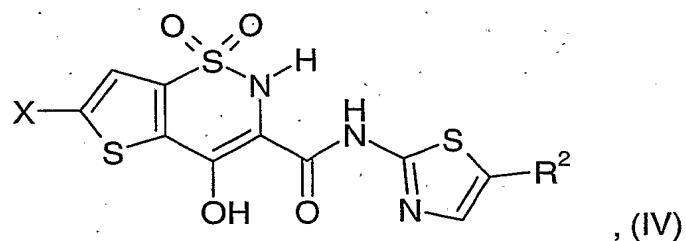
R² die eingangs erwähnten Bedeutungen aufweist, erhalten.

10

Die Reaktion der Carbonsäureester der allgemeinen Formel II mit den 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol, Xylo, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol oder Tetrahydronaphthalin, in Dimethylformamid, 15 Dimethylacetamid oder Dimethylsulfoxid, in Ethern wie Dimethoxyethan, Diethylen-glykoldimethylether oder Diphenylether oder auch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei einer Temperatur von 60 bis 200°C. Vorzugsweise setzt man in Toluol oder Xylo bei Siedetemperatur um und entfernt den bei der Reaktion entstehenden Alkohol durch azeotrope Destillation oder durch Erhitzen unter Rückfluß, beispielsweise unter 20 Verwendung eines mit Molekularsieb beschickten Soxhlet-Extraktors. Das Produkt kristallisiert direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder wird bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt.

(b) Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und R² wie eingangs erwähnt 25 definiert sind und R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, lassen sich auch durch Umsetzung eines 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxids der allgemeinen Formel

- 9 -



in der

5. X und R² wie eingangs erwähnt definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel



10 in der

Y eine Abgangsgruppe wie ein Halogenatom oder den Rest $-OSO_2R^{12}$, R¹¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe und R¹² einen Alkyl-, Aryl- oder Arylalkylrest oder die Trifluormethylgruppe bedeuten, in Gegenwart von Basen erhalten.

15

Als Basen können Alkali- oder Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natrium-, Kalium- oder Bariumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalcarbonate, wie zum Beispiel Natrium- oder Kaliumcarbonat, sowie Alkali- oder Erdalkalimetallalkoholate, beispielsweise Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kalium-*tert*-butylat, oder tertiäre Amine, beispielsweise Triethylamin, eingesetzt werden, sofern man in wäßrigem Medium, in alkoholischem Medium, wie zum Beispiel in Methanol, Ethanol, *n*-Propanol, 2-Propanol oder in Mischungen aus den genannten Lösungsmitteln, arbeitet.

20 Das Alkylierungsmittel, vorzugsweise Methyl- oder Ethylbromid oder -iodid, Dimethylsulfat oder Diethylsulfat, wird in Form einer Lösung in einem geeigneten Lösungsmittel direkt zu den übrigen Komponenten in das Reaktionsgemisch gegeben, wobei im Falle des Methylbromids in einer geschlossenen Apparatur gearbeitet wird. Als weitere Lösungsmittel kommen Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Sulfolan in Frage.

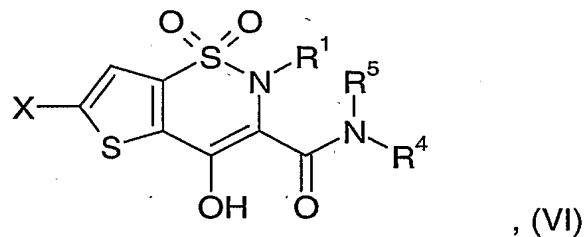
Sofern man Alkali- oder Erdalkalcarbonate als Basen verwendet, kommen als Lösungsmittel auch aliphatische Ketone, wie beispielsweise Aceton, in Betracht.

5 Wird die Reaktion in aprotischen organischen Lösungsmitteln, z.B. in Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder einem anderen offenkettigen oder cyclischen Ether durchgeführt, so kann man als Basen auch Alkalimetallhydride oder Erdalkalimetallhydride, beispielsweise Natriumhydrid, verwenden. Dabei erfolgt die Zugabe des Alkylierungsmittels der allgemeinen Formel V jedoch erst, wenn sich das

10 Alkalimetallhydrid bzw. Erdalkalimetallhydrid vollständig mit der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel IV umgesetzt hat. Die Reaktionstemperatur beträgt -20 bis +120°C.

(c) Sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich durch Umsetzung

15 von 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel



20 in der

in der X und R¹ wie eingangs erwähnt definiert sind und R⁴ und R⁵, die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine C₃₋₁₀-Cycloalkylgruppe, einen Arylalkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder eine gegebenenfalls durch Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierte Phenylgruppe oder zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl- oder Octahydro-1-azocinylgruppe bedeuten, mit einem 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel III erhalten.

Die Reaktion der Carbonsäureamide der allgemeinen Formel VI mit 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III erfolgt in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln, beispielsweise in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie z.B. Benzol, Toluol, Xylol oder *o*-Dichlorbenzol, in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid oder in Hexamethylphosphorsäuretriamid, in Ethern wie z.B. Dimethoxyethan, Diethylenglycoldimethylether oder Diphenylether, oder auch direkt im überschüssigen Amin. Man arbeitet bei Temperaturen zwischen 80 und 200°C. Vorzugsweise setzt man in Xylol bei Siedetemperatur um, fügt katalytische Mengen von *p*-Toluolsulfinsäure zu und setzt das aromatische Amin im Überschuss ein. Das Produkt kristallisiert entweder direkt aus dem Reaktionsgemisch aus oder es wird durch Abdampfen des Lösungsmittels erhalten. Es kann aber auch bei Verwendung eines mit Wasser mischbaren Lösungsmittels durch Zugabe von Wasser ausgefällt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können gewünschtenfalls nach an sich bekannten Methoden in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen überführt werden. Als Basen kommen beispielsweise Alkalialkoholate, Alkalihydroxide, Erdalkalihydroxide, Trialkylammoniumhydroxide oder Alkylamine in Betracht.

Die als Ausgangsverbindungen dienenden Ester der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt und können zum Beispiel nach den in der EP-A-0 001 113 enthaltenen Angaben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind ebenfalls literaturbekannt (vgl. H. Erlenmeyer, Z. Herzfeld und B. Prijs, *Helv. Chim. Acta* 1955, 38, 1291; K.D. Kulkarni und M.V. Shirsat, *J. Sci. and Ind. Research (India)* 1959, 18B, 411; C.A. 1960, 54, 14230 d).

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel IV stellt man aus 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II, in der R¹ ein Wasserstoffatom bedeutet, durch Umsetzung mit in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel III in geeigneten, indifferenten organischen Lösungsmitteln bei Temperaturen zwischen 60 bis 200°C her.

Die Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VI lassen sich in völliger Analogie zu dem oben angegebenen Verfahren (a) aus den 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxiden der allgemeinen Formel II durch Umsetzung

5 mit Aminen der allgemeinen Formel R^4NH_2 , in der R^4 wie eingangs erwähnt definiert ist, in einem indifferenten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 60 und 200°C und unter ständigem Entfernen des dabei freiwerdenden Alkohols durch azeotrope Destillation herstellen.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittelformen, welche die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen enthalten, beispielsweise Tabletten, Dragees, Kapseln oder Suppositorien.

15 Wie eingangs erwähnt besitzen die 4-Hydroxy-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Basen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Diese Verbindungen wirken stark entzündungshemmend, mildern den Entzündungsschmerz und sind für die Behandlung rheumatischer Erkrankungen 20 besonders geeignet.

Es wurde beispielsweise die Substanz

25 A = 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

an der Ratte nach oraler Gabe auf ihre antiphlogistische Wirkung mit Hilfe des Kaolin- und Carrageeninödemtestes untersucht.

30 Test 1: Carageeninödem-Assay

Die Prüfung auf die Wirkung gegenüber dem Kaolinödem der Rattenhinterpfote wurde an männlichen Chbb:Thom-Ratten mit einem Gewicht zwischen 120 und 145 g

durchgeführt. Der Provokation des Kaolinödems diente entsprechend den Angaben von Hillebrecht (*Arzneimittel-Forsch.* **1954**, 4, 607) eine subplantare Injektion von 0.05 ml einer 10%igen Suspension von Kaolin in 0.85%iger Kochsalzlösung in eine Hinterpfote. Die zweite Hinterpfote erhielt das gleiche Volumen 0.85%iger 5 Kochsalzlösung subplantar. Die Messung der Ptotendicke erfolgte entsprechend den Angaben von Doepfner und Cerletti (*Int. Arch. Allergy appl. Immunol.* **1958**, 12, 89) über die Bestimmung des maximalen sagittalen Durchmessers mit Hilfe einer Meßuhr mit konstantem Auflagedruck vor und 5 Stunden nach Ödemauslösung.

10 Die Prüfsubstanzen wurden 30 Minuten vor der Ödemauslösung als Verreibung in 1%iger Tylose (1 ml/100 mg/Tier) per Schlundsonde verabreicht.

Von dem Durchmesser der mit Kaolin behandelten Pfote wurde der zu Versuchsbeginn 15 gemessene Ptotendurchmesser sowie die an der Nachbarpfote abzulesende, durch die Injektion bedingte Durchmesserzunahme abgezogen und die Differenz als echter Schwellungswert weiterverrechnet.

20 Die ED₃₅ für das Kaolinödem wurde nach linearer Regressionsanalyse mit den Vertrauensgrenzen nach Fieller (*Quart. J. Pharm. Pharmacol.* **1944**, 17, 117) als die Dosis berechnet, die zu einer Reduktion der Ptotenschwellung um 35% gegenüber der bei den Kontrolltieren beobachteten führte.

Der Auslösung des Carrageeninödemes diente entsprechend den Angaben von Winter et al. (*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1962**, 111, 544) die subplantare Injektion von 0.05 ml 25 einer 1%igen Lösung von Carrageenin in 0.85%iger Natriumchloridösung. Die Prüfsubstanzen wurden 3 Stunden vor der Ödemprovokation verabreicht. Für die Bewertung der ödemhemmenden Wirkung wurde der 60 Minuten nach Ödemauslösung gewonnene Meßwert herangezogen. Die übrigen Details bei der Versuchsdurchführung und Auswertung der Meßergebnisse entsprechen denen, die oben für das Kaolinödem 30 bereits geschildert wurden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindung A bei der Reduzierung der

Schwellung, gemessen als ED₃₅ im Vergleich zu Meloxicam, war in diesem experimentellen Modell 5.7 mg/kg im Vergleich zu 4.2 mg/kg.

Test 2:

5 Die Plasmahalbwertszeit kann näherungsweise indirekt über die Bestimmung des Abfalls der analgetischen Wirkung auf die Hälfte des Maximaleffekts in Abhängigkeit von der Zeit nach einer Beschreibung gemäß Engelhardt et al. (Engelhardt et al., *Inflamm. Res.* **1995**, *44*, 423-433) bestimmt werden, wobei eine modifizierte Methode von Randall und Selitto (L.O. Randall, J.J. Selitto, *Arch. Int. Pharmacodyn.* **1957**, *111*, 10 409-419) angewandt wird.

Dazu werden männlichen, mit Ether betäubten Ratten, die ein Gewicht von 100 und 150 g besitzen, 0.1 mL einer frisch hergestellten Suspension aus 1.12 g gefriergetrockneter Hefe in 18.9 mL 5.55%iger Glucoselösung subplantar in die rechte Hinterpfote injiziert. Drei Stunden nach der subplantaren Gabe der Hefesuspension 15 wird die Schmerzschwelle in Gramm des Kontaktdrucks gemessen. Anschließend werden den Tieren jeweils 1.5, 3, 6 und 18 Stunden vor der Schmerzmessung die Testsubstanzen oral verabreicht. Ein ED₁₅₀ (z.B. die Dosierung, die die Schmerzschwelle um 50% erhöht) wird durch lineare Regressionsanalyse ermittelt.

20 Test 3: Mikrosomaler Assay:

Die unterschiedliche Hemmung von COX-1 und COX-2 kann mittels Zell- und Zell-frei Tests *in vitro* bestimmt werden. Ein Beispiel ist der mikrosomale Assay (*Inflammopharmacology* **1996**, *4*, 125-135). Dieser besteht beispielsweise aus 25 Insektenzellen, welche mit humanen COX-1 und COX-2 Genen transfiziert wurden (beispielsweise unter Verwendung des Baculovirus-Systems mit humanen COX-1 und COX-2 Klonen). Die Mikrosomen wurden aus Insektenzellen 3 Tage nach der Infektion vorbereitet. Die Zellsedimente wurden in 0.1 mol/L Tris-Puffer (pH 7.4), enthaltend EDTA (10 mmol/L), PMSF (1 mmol/L), Ieupeptin (2 µg/ml), Sojabohnen Trypsin 30 Hemmer (2 µg/ml) und Aprotinin (1 mmol/L), resuspendiert. Die Zellen wurden mit Ultraschall behandelt und bei 10000 g für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde entfernt und erneut bei 100000 g für 1.5 Stunden zentrifugiert. Das mikrosomale Sediment wurde anschließend in 0.1 mol/L Tris-Puffer (pH 7.4), enthaltend 30% 35

- 15 -

Glycerol, resuspendiert und bei -80°C gelagert.

Die mikrosomalen Zubereitungen wurden bei Bedarf aufgetaut zu 3.5 und 0.4 µg Protein/Quelle bzw. für hCOX-1 und h-COX 2 und mit Haematin (2 µmol/L), Phenol (0.5 mmol/L) sowie reduziertem Glutathion (1 mmol/L) für 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert.

Die Testverbindung oder ein geeignetes DMSO-Medium wurde dann zugegeben und die Mischung vor der Zugabe von 2 µmol/L Arachidonsäure für 20 Minuten vorinkubiert.

10 Nach 20 Minuten wurde die Reaktion mit 0.1 N Salzsäure abgebrochen. Die Proben wurden mit EIA Puffer, enthaltend 25 µmol/L Indomethacin, verdünnt und mittels EIA auf PGE₂ hin untersucht (RPN222, extended range protocol, Amersham).

15 Im voranstehend genannten Assay inhibierte die erfindungsgemäße Verbindung A COX-1 mit einem IC₅₀ von 0.5 µM und COX-2 mit einem IC₅₀ von 0.05 µM (COX-2 Selektivitätsverhältnis von 10). Meloxicam wurde als Vergleichssubstanz verwendet und inhibierte COX-1 mit einem IC₅₀ von 36 µM und COX-2 mit einem IC₅₀ von 0.49 (Verhältnis 73.5).

20 Test 4: Vollblut-Assay:

Ein weiteres Beispiel ist der menschliche Vollblut-Assay, der gemäß einer Methode von Patrignani *et al.* (P. Patrignani, M.R. Panama, A. Greco, O. Fusco, C. Natoli, S. Iacobelli *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1994**, 271, 1705-1710) durchgeführt wird. Dazu spenden mindestens fünf Probanden Blut. Alle haben seit mindestens 10 Tagen vor der Blutspende kein Aspirin genommen.

30 *Messung der COX-1 Aktivität:* Humanes venöses Blut (50 mL) wird in einem Polypropylen-Röhrchen ohne Antikoagulantien gesammelt. Je 2 µL der Testsubstanz werden in jedes zuvor etikettierte Reaktionsröhrchen (in dreifacher Ausführung) vor dem Sammeln des Blutes pipettiert, so dass die geeignete Endkonzentration erreicht wird. Vollblut (500 µL) wird sofort in jedes Röhrchen hinzugegeben. Alle Röhrchen werden gut durchmischt und für 60 Minuten bei 37°C (5% CO₂) in einen Inkubator

- 16 -

gegeben. Der Assay wird durch Zentrifugieren der Proben für 5 Minuten bei 12000 g gestoppt. 100 μ L des Serums werden entnommen und mit 400 μ L Methanol vermischt. Anschließend wird nochmals für 5 Minuten bei 12000 g zentrifugiert. Die Thromboxan B₂ (TxB₂)-Höhen im Überstand werden mittels einem Standard Assay Kit für humanes

5 Thromboxan B₂ bestimmt (Beispiel: TxB₂ EIA System, Amersham Pharmacia, Freiburg, Germany).

Messung der COX-2 Aktivität: Humanes venöses Blut (50 mL) wird in einem Polypropylen-Röhrchen mit dem Antikoagulanz (Heparin, 10 IU pro mL Vollblut, 10 Endkonzentration) gesammelt und vorsichtig gemischt. Vor der Blutentnahme werden 2 μ L der Testsubstanz in zuvor etikettierte Reaktionsröhren (in dreifacher Ausführung) pipettiert, so dass die geeignete Endkonzentration erreicht wird. Das antikoagulierende Blut (500 μ L) wird in jedes Röhrchen hinzugegeben. Dies wird gut durchmischt und für 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Lipopolysaccharide (LPS, 5 mg/mL 15 Lösung) vom *Escherischia Coli* Serotyp 0111:B4 (Sigma, St. Louis, MI, USA) werden in Phosphat-gepufferter Kochsalzlösung gelöst. Anschließend werden 10 μ L LPS (Endkonzentration, 100 μ L/mL) in jedes Fläschchen hinzugegeben, um die Monozyten im Vollblut anzuregen und eine COX-2 Expression zu induzieren. Die Fläschchen werden daraufhin erneut gut durchmischt und für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Dann 20 werden die Proben für 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert, um das zellfreie Plasma zu erhalten. Das Plasma (100 μ L) wird mit 400 μ L Methanol gemischt. Die Proben werden erneut für 5 Minuten bei 1200 g zentrifugiert und die PGE₂-Konzentrationen im Überstand mittels eines Standard Assay Kits für humanes PGE₂ bestimmt (Beispiel: PGE₂ EIA Kit, Assay Designs, Inc., Ann Arbor, MI, USA).

25 Im voranstehend genannten humanen Vollblut Assay wurden die folgenden Ergebnisse erhalten: Die erfindungsgemäße Verbindung A inhibierte COX-1 mit einem IC₅₀ von 0.25 μ M, COX-2 mit einem IC₅₀ von 0.07 μ M (COX-2 Selektivitätsverhältnis von 3.6). Meloxicam inhibierte COX-1 mit einem IC₅₀ von 4 μ M und COX-2 mit einem IC₅₀ von 30 0.55 μ M (Verhältnis 7.3). Naproxen wurde als nicht-selektiver Inhibitor verwendet und inhibierte COX-1 mit einem IC₅₀ von 31 μ M und COX-2 mit einem IC₅₀ von 91 μ M (Verhältnis 0.34).

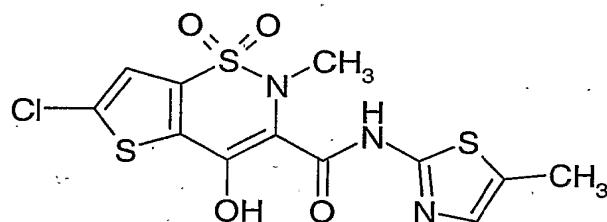
Alle Substanzen sind in den für die Therapie in Frage kommenden Dosierungen untoxisch.

5 Experimenteller Teil

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie zu beschränken:

10 Beispiel 1

6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid



15

3.097 g (0.01 mol) 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno-[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 1.25 g (0.011 mol) 5-Methyl-2-thiazolamin werden in 0.4 l wasserfreiem Xylol 24 Stunden in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Das dabei entstehende Methanol wird mit 4Å-Molekularsieb, das sich in einem Soxhlet-20 Aufsatz befindet, aus der Mischung entfernt. Nach vollendeter Umsetzung läßt man auf etwa 120°C abkühlen, setzt eine Spatelspitze Tierkohle zu und erhitzt nochmals kurz zum Rückfluß. Die etwa 120°C heiße Reaktionsmischung wird anschließend über einen mit Glycerin beschickten und auf 120°C vorgeheizten Heißwassertrichter filtriert. Das auf etwa 70°C abgekühlte Filtrat wird angerieben, woraufhin sich orangefarbene 25 Kristalle abzuscheiden beginnen. Man läßt das Reaktionsgemisch über Nacht bei einer Temperatur von -5°C stehen, nutzt den ausgefallenen Niederschlag ab und wäscht gründlich mit eiskaltem Xylol nach. Nach Umkristallisation aus Diisopropylether und 6-stündigem Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 1 mm Hg und 120°C erhält man 2.64 g Produkt in Form orangegelber Kristalle.

- 18 -

Ausbeute: 67% der Theorie

Schmelzpunkt: $T_{\text{Smp.}} = 203\text{-}205^\circ\text{C}$ (Zersetzung)Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}_3$ (391.86)

5 Ber.: C 36.78 H 2.57 Cl 9.05 N 10.72 S 24.54
 Gef.: C 36.95 H 2.63 Cl 8.95 N 10.85 S 24.47

IR (KBr) : C=O 1615, Amid-II 1520, SO₂ 1330, 1180/cm.

10 ¹H-NMR (d₆-DMSO/CD₃OD; 400 MHz): $\delta/\text{ppm} = 7.39$ (1H-s: Thiophen-H); 7.01(1H-q, J < 2 Hz, Thiazol-H); 2.87 (3H-s: 2-CH₃); 2.32 (3H-d, J < 2 Hz, 5'-CH₃) : 2 austauschbare Protonen.

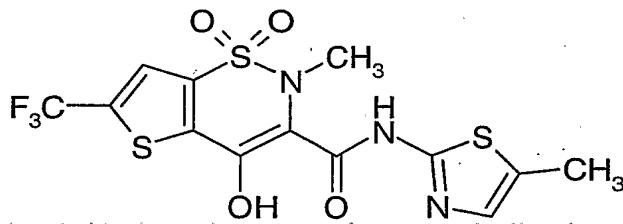
$R_F = 0.11$ (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5 v/v); 0.15 (Fließmittel: Chloroform/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 68:15:15:2).

15

Beispiel 2

4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-6-(trifluormethyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

20



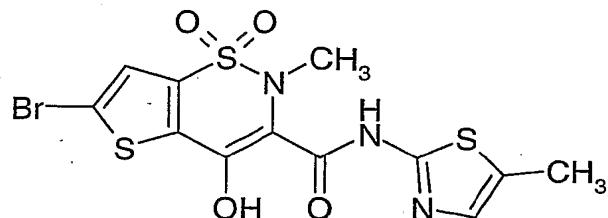
Hergestellt analog Beispiel 1 aus 4-Hydroxy-2-methyl-6-(trifluormethyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 5-Methyl-2-thiazolamin.

25 Ausbeute: 58% der Theorie

$R_F = 0.13$ (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 95:5 v/v)

Beispiel 3

6-Brom-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid



5

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 6-Brom-4-hydroxy-2-methyl-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäuremethylester-1,1-dioxid und 5-Methyl-2-thiazolamin.

Ausbeute: 65 % der Theorie (orangegegelbe Kristalle)

10 Elementaranalyse: C₁₂H₁₀BrN₃O₄S₃ (436.31)

Ber.: C 33.03 H 2.31 Br 18.31 N 9.63 S 22.04

Gef.: C 33.20 H 2.42 Br 18.06 N 9.90 S 21.85

15 IR (KBr): C=O 1615, Amid-II 1540, SO₂ 1340, 1175/cm.

R_F = 0.18 (Merck-DC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F-254; Fließmittel Chloroform/Cyclohexan/Methanol/ konz. Ammoniak 68:15:15:2)

- 20 -

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung einiger pharmazeutischer Zubereitungsformen:

Beispiel I

5

Tabletten mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

10

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
Maisstärke	112.0 mg
Polyvinylpyrrolidon	175.0 mg
15 Magnesiumstearat	<u>3.0 mg</u>
	300.0 mg

Herstellungsverfahren:

20 Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 14%igen Lösung des Polyvinylpyrrolidons in Wasser durch ein Sieb mit 1.5 mm Maschenweite granuliert, bei 45°C getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten verpreßt.

25 Tabletengewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, flach

Beispiel II

30 Dragees mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
5 Maisstärke	260.0 mg
Gelatine	8.0 mg
Talk	18.0 mg
Magnesiumstearat	<u>4.0 mg</u>
	300.0 mg

10

Herstellungsverfahren:

Die Mischung der Wirksubstanz mit Maisstärke wird mit einer 10%igen wässrigen

Gelatine-Mischung durch ein Sieb der Maschenweite 1.5 mm granuliert, bei 45°C

15 getrocknet und nochmals durch obiges Sieb gerieben. Das so erhaltene Granulat wird mit Talk und Magnesiumstearat gemischt und zu Drageekernen verpreßt.

Kerngewicht: 300 mg

Stempel: 10 mm, gewölbt

20

Die Drageekerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragees werden mit Hilfe von Bienenwachs poliert.

25 Drageegewicht: 540 mg

Beispiel III

30 Gelatine-Kapseln mit 10 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

Zusammensetzung:

- 22 -

1 Gelatinekapsel enthält:

Wirksubstanz	10.0 mg
Maisstärke	400.0 mg
5 Aerosil	6.0 mg
Magnesiumstearat	<u>8.0 mg</u>
	424.0 mg

Herstellungsverfahren:

10

Die Substanzen werden intensiv gemischt und in Gelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselinhalt: 424 mg

15 Beispiel IV

Suppositorien mit 15 mg 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-1-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid

20 Zusammensetzung:

1 Zäpfchen enthält:

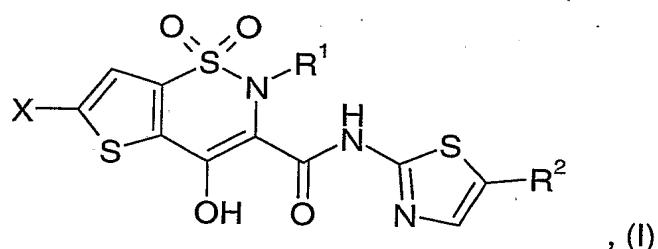
Wirksubstanz	15.0 mg
Suppositorienmasse (z.B. Witepsol W 45)	<u>1725.0 mg</u>
25	1740.0 mg

Herstellungsverfahren:

Die feinpulverisierte Wirksubstanz wird mit Hilfe eines Eintauchhomogenisators in die geschmolzene und auf 40°C abgekühlte Zäpfchenmasse eingerührt. Die Masse wird 30 bei 38°C in leicht vorgekühlte Formen gegossen.

Patentansprüche

5 1. 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Fluor-, Chlor- oder Brömatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

15

R² eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, sowie

deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

20 2. 6-Chlor-4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid und dessen physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Basen.

25 3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 neben einem oder mehreren Träger- und/oder Hilfsstoffen.

4. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von Entzündungen, von akuten Schüben intermittierender und chronischer aktiver Arthrose, von rheumatoider

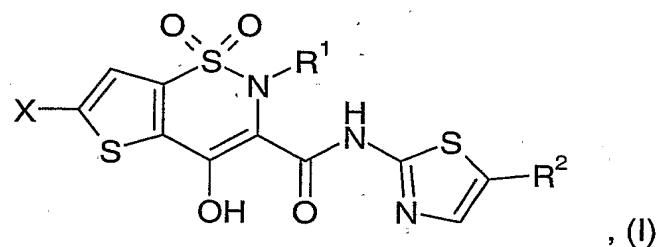
- 24 -

Arthritis (chronischer Polyarthritis), von Morbus Bechterew, zur Vorbeugung und Behandlung von Neoplasien sowie von akuten sowie andauernden Schmerzzuständen.

5. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 3, dadurch
5 gekennzeichnet, dass auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß Anspruch 1
oder 2 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel
eingearbeitet wird.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel

10



in der

15 X ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder die Trifluormethylgruppe,

R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Ethylgruppe und

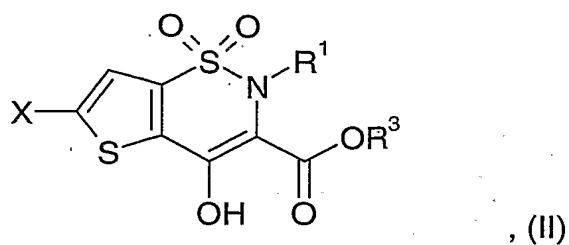
R² eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, sowie

20

deren Salze mit anorganischen oder organischen Basen, dadurch gekennzeichnet,
dass

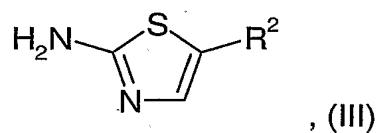
(a) 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carbonsäureester-1,1-dioxide
25 der allgemeinen Formel

- 25 -



in der

5 X und R¹ wie in Anspruch 1 definiert sind und R³ eine C₁₋₈-Alkylgruppe, eine Arylalkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Phenylrest bedeuten, mit einem in 5-Stellung substituierten 2-Thiazolamin der allgemeinen Formel

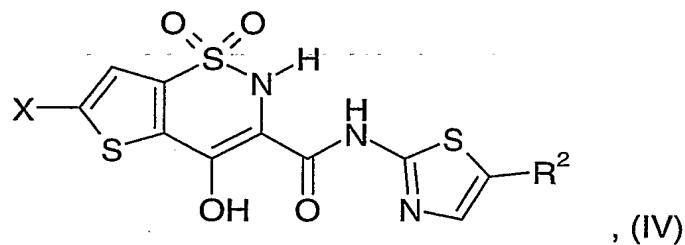


10

in der

R² wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt werden, oder

15 (b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X und R² wie in Anspruch 1 definiert sind und R¹ eine Methyl- oder Ethylgruppe bedeutet, 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



20

in der

X und R² wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Alkylierungsmittel der allgemeinen Formel

- 26 -

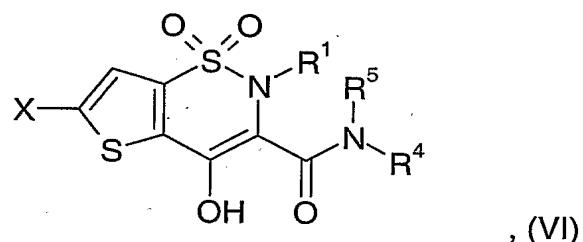


in der

5

Y eine Abgangsgruppe und R^{11} eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen, umgesetzt werden oder

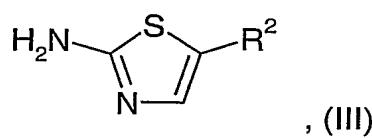
10 (c) 4-Hydroxy-2H-thieno[2,3-e]-1,2-thiazin-3-carboxamid-1,1-dioxide der allgemeinen Formel



in der

15

X und R^1 wie in Anspruch 1 definiert sind und R^4 und R^5 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8} -Alkylgruppe, eine C_{3-10} -Cycloalkylgruppe, einen Arylalkylrest mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen gegebenenfalls durch Nitro-, Alkoxy- oder Alkylgruppen substituierten Phenylrest oder zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom eine 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl- oder Octahydro-1-azocinylgruppe bedeuten, mit 2-Thiazolaminen der allgemeinen Formel



25

in der

- 27 -

R^2 wie in Anspruch 1 definiert ist, umgesetzt werden

und gegebenenfalls die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I anschließend in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder 5 organischen Basen übergeführt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D513/04 A61K31/542 A61P29/00 // (C07D513/04, 333:00,
 279:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LAZER E S ET AL: "EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION OF ENOL-CARBOXYMIDE-TYPE NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON COX-2/COX-1 SELECTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 40, 1997, pages 980-989, XP000974272 ISSN: 0022-2623 Seite 980, Spalte 1 Absatz 1, Tabelle 2, Verbindungen 70, 75-77 ---	1, 3, 4
A	EP 0 009 142 A (THOMAE K) 2 April 1980 (1980-04-02) claims 1,10; example 38 ---	1, 3, 4
P, X	WO 03 002503 A (LI JING) 9 January 2003 (2003-01-09) Zusammenfassung; Seite 3 -----	1-4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- °A° document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- °E° earlier document but published on or after the international filing date
- °L° document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- °O° document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- °P° document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- °T° later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- °X° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- °Y° document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- °&° document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 September 2003

Date of mailing of the international search report

09/10/2003

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfar Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07930

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0009142	A 02-04-1980	DE	2838377 A1	20-03-1980
		AU	5046679 A	13-03-1980
		DK	365879 A	03-03-1980
		EP	0009142 A1	02-04-1980
		ES	483711 A1	16-04-1980
		FI	792721 A	03-03-1980
		GR	69999 A1	23-07-1982
		JP	55035086 A	11-03-1980
		NO	792828 A	04-03-1980
		PT	70134 A	01-09-1979
		US	4259336 A	31-03-1981
		YU	212279 A1	21-01-1983
		ZA	7904618 A	27-05-1981
WO 03002503	A 09-01-2003	CN	1393449 A	29-01-2003
		WO	03002503 A1	09-01-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07930

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 7 C07D513/04 A61K31/542 A61P29/00

//(C07D513/04, 333:00,

279:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	LAZER E S ET AL: "EFFECT OF STRUCTURAL MODIFICATION OF ENOL-CARBOXYMIDE-TYPE NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS ON COX-2/COX-1 SELECTIVITY" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 40, 1997, Seiten 980-989, XP000974272 ISSN: 0022-2623 Seite 980, Spalte 1 Absatz 1, Tabelle 2, Verbindungen 70,75-77 ---	1,3,4
A	EP 0 009 142 A (THOMAE K) 2. April 1980 (1980-04-02) Ansprüche 1,10; Beispiel 38 ---	1,3,4
P, X	WO 03 002503 A (LI JING) 9. Januar 2003 (2003-01-09) Zusammenfassung; Seite 3 -----	1-4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ---

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

30. September 2003

09/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07930

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0009142	A	02-04-1980	DE 2838377 A1 AU 5046679 A DK 365879 A EP 0009142 A1 ES 483711 A1 FI 792721 A GR 69999 A1 JP 55035086 A NO 792828 A PT 70134 A US 4259336 A YU 212279 A1 ZA 7904618 A		20-03-1980 13-03-1980 03-03-1980 02-04-1980 16-04-1980 03-03-1980 23-07-1982 11-03-1980 04-03-1980 01-09-1979 31-03-1981 21-01-1983 27-05-1981
WO 03002503	A	09-01-2003	CN 1393449 A WO 03002503 A1		29-01-2003 09-01-2003